

정신과 영역 약물

한 창 환

한림의대

서 론

약물사용 평가에 있어서 최근 금기 사항으로 여러 약물들이 거론되어 관련 자료들을 모으고 있으며 이를 금기와 금기 아님으로 나누고 금기가 아닌 약물들 중에는 안심하고 병용투여하여도 될 약물과 상호작용을 주의하면서 사용하여야 할 약물로 나누어 보고자 한다. 또한 사용할 약물의 용량 시기 부가적인 검사의 필요성을 언급하고자 한다.

신경정신과 관련 약물로는 크게 다음 네 가지로 나뉜다.

1. 선택적 또는 가역적 MAO저해제(moclobemide, selegiline)와 삼환계항우울약 등의 병용
 - ① Moclobemide와 삼환계항우울약 등의 병용: 12건
 - ② Selegiline과 삼환계항우울약 등의 병용: 8건
2. Pimozide와 삼환계항우울약 등의 병용: 3건
3. Propranolol과 교감신경흥분제 병용: 2건
4. 기타

본 론

병용투여 가능과 금기 이유들을 검토 사항은 다음과 같다.

1. Moclobemide와 삼환계항우울약 등의 병용

병용투여가능

흔히 걱정하는 MAOI와 moclobemide 는 약리 기전이 조금 다른 점을 간과하여 MAOI 원칙을 적요하는 경향이 있어 무리가 따른다. 가역적 MAO저해제인 모클로베마이드는 상호작용에서 안정된다.

○ 근거

(1) New antidepressants and the cytochrome P₄₅₀ system: Focus on venlafaxine, nefazodone, and mirtazapine, J. Rondall Owen 외, Depression and Anxiety, vol. 7, Supplement 1:24-32(1998)

① (moclobemide - mirtazapine)

- Venlafaxine and mirtazapine are associated with a lower risk of clinically significant drug interactions than SSRIs...Mirtazapine shows much less in vitro inhibition at CYP2D6, CYP1A2, and CYP3A4 than fluoxetine, fluvoxamine, and ketoconazole, respectively.

병용 투여시 유의

- Moclobemide와 항우울약을 병용투여할 경우, 항우울약의 효과가 증가하여 이상고열, 착란, 흥분, 근육 경직, 혈압 변동, 대발작, 경련, 혼수 등의 증상이 나타날 수 있으므로 병용을 금지하고 있다. 한 환자에 두 가지 약물을 투여할 경우도 한 약물의 복용 중단 후 14일이 지나기 전에 다른 한 약물을 투여하지 말아야 한다. 두 약물의 병용요법은 일반적인 우울증 치료로도 효과가 없는 일부환자에게만 매우 주의하여 사용해야 한다. Imipramine, clomipramine, tranylcypromine은 사용을 피하고, 저용량을 경구 복용해야 부작용을 최소화 줄일 수 있다. 환자를 면밀히 관찰하여 부작용이 나타날 경우에는 즉시 병용투여를 중단한다. 이 상호작용은 발현이 즉각적이고 그 결과가 심각함에 유념해야 한다.
 - 이들은 상호작용에 유의해야 함을 강조한 내용이다.

병용 금기 자료

○ 근거

(1) (moclobemide - sertraline HCl)

① Sertraline HCl의 상호작용(식약청 약관 65623-2520호, 2003.12.03)

- MAO(monoamine oxidase) 저해제: MAO저해제(선택적 저해제인 세레기닌, 가역적 MAO 저해제인 모클로베마이드 등을 포함)와 병용하여 이 약을 복용한 환자들로부터 중대한 (때로는 치명적인) 부작용이 보고되어 있습니다. 일부 사례에서는 세로토닌 증후군과 유사한 특성을 보였으며 다음과 같은 증상들이 나타났습니다: 이상고열, 경직, 간대성 근경련, 바이탈 사인의 급격한 변동과 같은 자율신경불안정 및 착란, 자극과민, 섬망이나 혼수로 진행되는 극심한 흥분 등과 같은 정신상태의 이상. 따라서, 이 약은 MAO저해제와 병용하지 않거나 MAO저해제 투여를 중단하고 14일 이내에 투여하지 않아야 합니다. 마찬가지로, 이 약의 투여를 중단하고 적어도 14일이 경과한 후에 MAO저해제의 투여를 시작하여야 합니다.

(2) Handbook of Drug Therapy in Psychiatry, p.167

- Moclobemide
 - ...Like all other MAOI antidepressants, moclobemide cannot be safely administered with SSRIs or in close time-proximity to tiess drugs. Brofaromine, another reversible inhibitor of MAO-A, is similar to moclobemide; however, in addition, it inhibits serotonin reuptake. Although it is

currently an investigational drug, questions may be raised about the safety of brofaromine, which possesses these two characteristics, since it is known that simultaneous administration of SSRIs along with MAOIs may produce a fatal outcome.

2. Selegiline과 삼환계항우울약 등의 병용

· 병용 가능

○ 의견

· 과거 우울증 치료에 쓰였던 비가역적 MAO억제제는 MAO A형 및 B형 모두를 비가역적으로 억제하는 약제로 이 약제를 투여시 tyramine이 섞인 음식을 먹으면 고혈압 등의 심각한 약물 과 연관된 이상반응을 보였고, 이에 해당되는 약제로는 phenelzine, tranylcypromine 등이 있다. 현존하는 MAO억제제에 대한 많은 부작용 보고는 이들 약제와의 상호작용에 기인한다.

이에 반해 Selegiline은 단가아민산화효소(MAO: monoamine oxidase)억제제이나 선택적으로 B형 단가아민산화효소를 억제하는 약제로서, 파킨슨병의 초기 치료에 주로 사용되는 약제이며, 이 때 파킨슨병에 흔히 병발되는 우울증(전체 파킨슨 환자 중 약 30~40%의 유병률을 보임)을 치료해야 하는 임상상황에 직면하게 된다. 그러나 최근 보건복지부의 병용금지 항목에 이 약제의 항우울제와의 병용이 엄격히 금지되고 있는 바, 환자의 진료에 지장을 초래하고 있다.

· Selegiline과 항우울제의 병용사용을 피하라는 미국 FDA권고 후, 그리고 약전에 새로 삽입된 약제 병용금지 사항이 추가된 후, 병용에 따른 안정성에 관해 발표된 논문들을 요약해 보면 병용으로 인한 우려했던 세로토닌 증후군은 0.24% 정도에서 나타났고, 심한 경우는 0.04%로 보고하고 있으며, 이 수치는 삼환계 혹은 SSRI계통의 약제 단독적 투여시 나타난 부작용 보고와 다름이 없었다(1). 또 다른 연구에서도 병용상의 문제점이 발견되지 않았으나 FDA권고 사항이므로 따르는 것이 안전할 것이라는 결론을 내고 있다(2). 이후 발표된 논문에서도 병용으로 인한 부작용은 매우 드물며(3), 부작용 예가 보고된 점을 감안하고, selegiline 상용용량 이상으로 사용시 비선택적 단가아민 산화효소 억제작용이 우려되는 바, 상용용량 이상의 사용시 약제 병용을 금지하고, 나타날 부작용에 대해 의사가 숙지할 것을 권고하고 있다(4). 또한 최근에 발매되고 있는 mirtazapine은 다른 항우울제와 MAO억제제와의 상호작용의 예를 들어 병용을 경고하고 있으나 아직 보고된 직접적 자료는 없다(5).

이러한 보고를 근거로 하여 selegiline의 다른 약제와의 병용을 절대 금지하는 것보다는 삼용 용량을 초과할 때에는 병용을 금지하고, 병용 처방에 따른 부작용을 환자에게 설명해야 할 것이다.

· 치료상의 유의성이 잠재적 위험성을 상회하는 경우에 selegiline과 TCAs 및 SSRIs를 병용투여할 것을 권장한다.

· 병용 금지 혹은 유의 사용

○ 의견

· Selegiline와 항우울약을 병용투여할 경우, 항우울약의 효과가 증가하여 이상고열, 착란, 흥분,

근육 경직, 혈압 변동, 대발작, 경련, 혼수 등의 증상이 나타날 수 있으므로 병용을 금지하고 있다. 한 환자에 두 가지 약물을 투여할 경우도 한 약물의 복용 중단 후 14일이 지나기 전에 다른 한 약물을 투여하지 말아야 한다. 두 약물의 병용요법은 일반적인 우울증 치료로도 효과가 없는 일부환자에게만 매우 주의하여 사용해야 한다. Imipramine, clomipramine, tranylcypromine은 사용을 피하고, 저용량을 경구 복용해야 부작용을 최소로 줄일 수 있다. 환자를 면밀히 관찰하여 부작용이 나타날 경우에는 즉시 병용투여를 중단한다. 이 상호작용은 발현이 즉각적이고 그 결과가 심각함에 유념해야 한다.

(1) AHFS DI 2003, p.2440

- Concomitant administration of selegiline and selective serotonin-reuptake inhibitors (e.g., fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine, sertraline) generally **should be avoided**. ... The manufacturers state that, in general, concomitant administration of selegiline and tricyclic antidepressants should be avoided.

(2) Sertraline HCl의 상호작용(식약청 약관 65623-2520호, 2003.12.03)

① 고시 연번 12 (selegiline HCl - sertraline HCl)

- MAO(monoamine oxidase) 저해제: MAO저해제(선택적 저해제인 세레기닌, 가역적 MAO저해제인 모클로베מיד 등을 포함)와 병용하여 이 약을 복용한 환자들로부터 증대한 (때로는 치명적인) 부작용이 보고되어 있습니다. 일부 사례에서는 세로토닌 증후군과 유사한 특성을 보였으며 다음과 같은 증상들이 나타났습니다: 이상고열, 경직, 간대성 근경련, 바이탈 사인의 급격한 변동과 같은 자율신경불안정 및 착란, 자극과민, 섬망이나 혼수로 진행되는 극심한 흥분 등과 같은 정신상태의 이상. 따라서, 이 약은 MAO저해제와 병용하지 않거나 MAO저해제 투여를 중단하고 14일 이내에 투여하지 않아야 합니다. 마찬가지로, 이 약의 투여를 중단하고 적어도 14일이 경과한 후에 MAO저해제의 투여를 시작하여야 합니다.

(3) Handbook of Drug Therapy in Psychiatry p167

- Fluoxetine

...Fluoxetine must be discontinued at least 5 weeks prior to starting selegiline, while 2 weeks must elapse between other SSRIs and selegiline...

2. Pimozide와 삼환계항우울약 등의 병용

○ 의견

- 병용투여 가능

상호작용에 의하여 혈중 약물 농도의 변화를 가져올 수 있으므로 고려하여야 하며 혈중농도의 측정 혹은 증상 및 효과 및 부작용에 유의하면서 사용 가능하다.

○ 근거

(1) Psychotropic Drugs Fast Facts, 3rd. ed, Jerrold S. Maxmen, M.D. et al., W.W. Norton & company · New York · London

Drugs(X) Interact with;	Comments
Antipsychotics (see also Phenothiazines) - Antidepressants	Potentiate each other; toxicity,; more anticholinergic HCAs may diminish EPS; SSRIs may increase EPS and levels of thioridazine, perphenazine, clozapine, and risperidone.

병용 유의

○ 의견

- 두 약물을 함께 복용할 경우, QTc 간격이 연장되어 치명적인 부정맥이 유발될 수 있으므로 병용투여를 금지하고 있다. Pimozide의 제조회사는 QTc간격을 연장시키는 다른 약과 같이 투여하지 않도록 금지하고 있다.
- 보통은 사용하지 않겠지만 EKG 안정되어 있다면 소용량 혹은 스위치 중에 사용 가능하리라 본다.

○ 근거

(1) AHFS DI 2003, p.2302 (Pimozide)

- Because pimozide prolongs the QT interval, an additive effect on the QT interval might occur if the drug is administered with other agents that may also prolong the QT interval such as phenothiazines, tricyclic antidepressants, or antiarrhythmic agents. **The manufacturer recommends that pimozide and other agents which may prolong the QT interval not be administered concomitantly.**

(2) PDR 2002, p.2302 (Pimozide)

- Because ORAP prolongs the QT interval of the electrocardiogram, an additive effect on QT interval would be anticipated if administered with other drugs, such as phenothiazines, tricyclic antidepressants or antiarrhythmic agents, which prolong the QT interval. Also, the use of macrolide antibiotics in patients with prolonged QT intervals has been rarely associated with ventricular arrhythmias. **Such concomitant administration should not be undertaken.**

3. Propranolol과 교감신경흥분제 병용

○ 의견

- 병용투여 가능

상호작용에 의하여 혈중 약물 농도의 변화를 가져올 수 있으므로 고려하여야 하며 혈중농도의 측정 혹은 증상 및 효과 및 부작용에 유의하면서 사용 가능하다.

○ 근거

- (1) Psychotropic Drugs Fast Facts, 3rd. ed, Jerrold S. Maxmen, M.D. et al., W.W. Norton & company · New York · London p.365-368

Drugs Interact with;	Comments
Antipsychotics - Propranolol	Increased antipsychotic <u>levels</u> with chlorpromazine, thioridazine, thiothixene, resulting in increase of each other's effects, such as hypotension, toxicity, and seizures. Monitor serum levels or decrease dose. Propranolol level not affected.
Chlorpromazine - Propranolol	<u>Levels of both increase.</u>

○ 병용 금기 혹은 유의의견

- 상호작용이 있는 두 가지 약물을 병용할 경우, 혈중 농도가 상승함에 따라 두 약물 모두 혹은 각 약물의 약리작용뿐 아니라 독성의 위험까지 증가시키므로 병용투여를 금지하고 있다. 두 약물을 불가피하게 병용할 경우에는 약효에 대한 환자의 반응을 관찰하여, 필요한 경우 두 약물 모두 혹은 둘 중 한 약물의 용량을 조절해야 한다. Chlorpromazine 혹은 thioridazine과 병용시 혈중 농도가 상승된 것으로 보고된 베타차단제로는 metoprolol, pindolol, propranolol 등이 있으며 이러한 약물의 병용은 피해야 한다.
- 절대 금기가 아니며 서로 상호작용에 유의하여 병용사양도 가능하다.

○ 근거

(1) AHFS DI 2003, p.1784 (Propranolol)

- Since propranolol appears to impair metabolism of thioridazine which may result in increased plasma concentrations of thioridazine that may be associated with prolongation of the QT interval, the manufacturer of thioridazine states that concomitant use of thioridazine and propranolol is contraindicated.

(2) Drug Interaction Facts 2003

- Patients may experience increased effects from either or both drugs, including increased risk of life-threatening cardiac arrhythmias with Thioridazine. Chlorpromazine may inhibit the first-pass hepatic metabolism of Propranolol and increase its pharmacologic effects. Certain beta blockers may inhibit the metabolism of Thioridazine. It may be necessary to decrease the dosage during coadministration; however, Thioridazine is contraindicated in patients receiving Pindolol or Propranolol.

결 론

이상과 같이 이들 약물들은 절대금기는 아니다. 그러나 약물 상호작용의 잘 알고 있어야 하며 유의사항을 점검하여 약물상호작용을 고려하고 충분히 검토하여 사용할 수 있다고 본다.

특히 소량 사용이든지 스위치 과정 중에는 병용 사용가능하다. 치료에 잘 낫지 않는 경우는 적절한 치료용량일지라도 병용사용하여 증상을 호전시키기 위해 사용가능하다고 본다.